

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Secara global saat ini terjadi transisi demografik populasi usia lanjut (usila). Dalam satu abad terakhir terjadi peningkatan angka harapan hidup di seluruh dunia yang menyebabkan peningkatan populasi usila. Terjadinya peningkatan populasi usila terjadi lebih cepat di negara berkembang dibanding negara maju.<sup>1</sup> Banyak faktor berkaitan dengan transisi demografik, di antaranya adalah perbaikan kondisi kehidupan, pendidikan, dan akses terhadap fasilitas kesehatan yang berkontribusi pada meningkatnya angka harapan hidup populasi usila.<sup>1,2,3</sup>

*United Nation* memperkirakan secara global jumlah populasi usila akan meningkat dari 901 juta jiwa pada tahun 2015 menjadi 1,4 miliar jiwa pada tahun 2030. Hal ini bermakna bahwa akan terjadi peningkatan 56% dalam 15 tahun, dan diperkirakan 71% terjadi di negara berkembang. Indonesia yang merupakan negara urutan ke-4 populasi terbesar di dunia dengan total penduduk 285 juta jiwa pada tahun 2015, akan menghadapi berbagai tantangan akibat meningkatnya populasi usila. Di Indonesia terjadi peningkatan populasi usila 4,1 juta jiwa dari tahun 2000 ke 2015 disertai peningkatan angka harapan hidup dari 67,25 tahun menjadi 70,8 tahun dari tahun 2000 ke 2015. Meningkatnya usia harapan hidup menyebabkan estimasi populasi penduduk usila mencapai 11,8% pada tahun 2025.<sup>1,4</sup>

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Sumatera Barat 2014, jumlah penduduk Sumatera Barat tahun 2013 sebanyak 5,06 juta orang, 420,238 orang

merupakan penduduk usila (8,3%).<sup>5</sup> Peningkatan populasi usila merupakan dampak penerapan optimal pelaksanaan pembangunan sosial dan kebijakan kesehatan masyarakat. Peningkatan populasi usila di sisi lain berpotensi menimbulkan permasalahan terkait aspek medis, sosial, psikologis, dan ekonomi sehingga diperlukan perbaikan dan peningkatan pelayanan kesehatan pada usila. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 1998 mengenai kesejahteraan usila mendefinisikan bahwa usila adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.<sup>6</sup>

Pelayanan kesehatan usila dikenal secara global dengan istilah geriatri. Terminologi geriatri pertama kali diperkenalkan tahun 1909 oleh Ignatz Leo Nascher (Bapak Geriatri).<sup>7</sup> Pelayanan geriatri diberikan kepada pasien usila dengan lebih dari satu penyakit fisik dan atau psikis atau dengan satu penyakit dan mengalami gangguan akibat penurunan fungsi organ, psikologi, sosial ekonomi dan lingkungan.<sup>8,10</sup> Pelayanan geriatri telah termasuk dalam Sasaran V pada Program Nasional Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit 2018.<sup>9</sup> Penyelenggaraan pelayanan geriatri telah diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan nomor 79 tahun 2014.<sup>10</sup>

Pasien geriatri memiliki karakteristik khas karena mengalami perubahan pada berbagai sistem organ terkait proses penuaan yang dikenal sebagai sindrom geriatri. Sarkopenia merupakan salah satu sindrom geriatri, yang mulai terjadi setelah dekade kelima kehidupan sehubungan proses penuaan. Cruz-Jentoft *et al* (2010) memperkirakan lebih dari 600 otot rangka berkontribusi terhadap 45 – 55% total dari massa tubuh.<sup>11</sup>

Otot rangka adalah sistem organ terbesar kedua setelah kulit dan merupakan organ endokrin yang mensekresikan *myokine* dan faktor lain yang mempengaruhi organ lain serta proses fisiologis secara keseluruhan. Metabolisme tubuh secara keseluruhan dipengaruhi kualitas dari otot rangka dan kemampuannya dalam mengeluarkan sinyal-sinyal biokimia dari otot ke tulang dan sebaliknya. Sarkopenia merupakan kunci prediktor *frailty*, penurunan kualitas hidup, ketergantungan, gangguan metabolisme, dan disabilitas yang signifikan.<sup>11,12</sup>

Fenomena sarkopenia pertama kali diketahui tahun 1931 oleh MacDonald Critchley pada saat biopsi otot pada tangan dan kaki. Critchley menemukan bahwa bahkan pada dekade pertama kehidupan telah terjadi kehilangan serat otot tertentu seiring waktu. Berbagai penelitian menemukan bahwa terjadi penurunan massa otot hingga 50% pada rentang usia 20-80 tahun. Setelah usia 50 tahun diperkirakan terjadi kehilangan massa otot 1 — 2% tiap tahunnya, yang juga diikuti menurunnya kekuatan otot.<sup>12</sup>

Sarkopenia merupakan kondisi yang menghabiskan biaya kesehatan cukup besar. Biaya langsung terkait sarkopenia di Amerika Serikat sekitar 18-30 juta USD pada tahun 2004. Kondisi sarkopenia walaupun sudah dikenal lama namun masih *underdiagnosed* dan *undertreated*. Hal ini terkait dengan masih kurangnya pengetahuan secara global mengenai sarkopenia. Akibatnya dapat terjadi konsekuensi serius mulai dari terjadinya disabilitas akibat meningkatnya risiko jatuh hingga peningkatan mortalitas.<sup>13</sup>

Mayhew *et al* (2018) mengemukakan prevalensi sarkopenia bervariasi dari 9,9% hingga 44% di berbagai populasi. Variasi yang cukup luas ini tergantung

definisi operasional dan parameter sarkopenia yang digunakan. Scharf *et al* (2012) memperkirakan kejadian sarkopenia 14% pada usia 65 — 75 tahun dan meningkat 45% pada usia > 85 tahun. Mengingat tingginya angka kejadian sarkopenia pada usia lanjut dan besarnya implikasi klinis sarkopenia pada morbiditas dan mortalitas usila serta pengaruhnya pada performa dan status fungsional populasi usia lanjut, penting untuk mendeteksi secara dini terjadinya sarkopenia.<sup>14,15</sup>

Wang *et al* (2012) meneliti efek sarkopenia terhadap performa otot yaitu kemampuan mobilisasi, keterbatasan fungsional dan disabilitas. *Skeletal Muscle mass Index* (SMI) pada pasien sarkopenia dihubungkan dengan kebutuhan bantuan dalam melakukan *personal care* dan kegiatan sehari-hari. Pasien dengan SMI kurang dari atau 2 kali dari standar deviasi memiliki risiko 3,8 kali untuk mengalami keterbatasan fungsional. Sarkopenia secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko 3 — 4 kali terjadinya disabilitas dan gangguan mobilisasi.<sup>16</sup>

Berbagai penelitian telah menunjukkan keterkaitan antara sarkopenia dan dampak klinis yang buruk seperti kejadian jatuh, penurunan mobilitas, peningkatan angka hospitalisasi dan mortalitas. Liu *et al* (2017) menyatakan bahwa mortalitas terkait sarkopenia berhubungan erat dengan kejadian jatuh pada usila. Sarkopenia dapat menjadi prediktor untuk kejadian jatuh usila di kemudian hari.<sup>17</sup> Landi *et al* (2013) melakukan studi prospektif kohor pada 197 subjek berusia > 80 tahun 7 tahun. Terdapat sebanyak 43 subjek mengalami sarkopenia dengan mortalitas sebesar 67,4% (29 orang). Dibandingkan dengan subjek bukan sarkopenia hanya 64 orang yang mengalami kematian dalam *follow up* 7 tahun (41,2%). Subjek dengan sarkopenia memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibanding populasi nonsarkopenik (*hazard ratio*: 2,32, 95% CI: 1,01 — 5,43)<sup>18</sup>



Mekanisme terjadinya sarkopenia selain sehubungan faktor usia seperti hormon seks, apoptosis dan gangguan fungsi mitokondria juga disebabkan oleh asupan nutrisi yang inadkuat, otot yang tidak digunakan dan faktor endokrin. Usila mengalami penurunan sekresi dan atau sensitivitas *Growth Hormone* (GH) terkait proses penuaan. Leger *et al* (2008) menyatakan bahwa kadar Miostatin dihambat oleh GH pada otot manusia, sehingga jika terjadi penurunan fungsi atau kadar dari GH akan menyebabkan peningkatan kadar miostatin. Miostatin merupakan anggota dari superfamili sitokin *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) yang bersifat regulator negatif terhadap masa otot dan diproduksi terutama oleh miosit otot rangka. Uji coba pada mencit yang dilakukan inhibisi miostatin menyebabkan efek yang dramatis terhadap peningkatan massa otot, ukuran serat otot dan ukuran otot secara keseluruhan. Mencit dengan kadar miostatin yang lebih rendah ditemukan proses miogenesis yang lebih cepat.<sup>19</sup>

McKay *et al* (2012) menemukan bahwa kadar miostatin serum berkorelasi terbalik dengan massa otot. Temuan serupa oleh Nishikawa *et al* (2017) bahwa kadar miostatin yang tinggi berkorelasi dengan kehilangan massa otot.<sup>20,21</sup> Kadar miostatin serum juga berkorelasi secara negatif terhadap massa otot rangka pada pasien dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Peng *et al* (2018) menemukan bahwa kadar miostatin secara signifikan terkait dengan rendahnya massa otot.<sup>22</sup>

Yarasheski *et al* (2002) melakukan studi mengukur kadar miostatin serum pria dan wanita usia 69 – 92 tahun dengan sarkopenia. Ditemukan bahwa terjadi penurunan massa otot terkait proses penuaan pada pria dan wanita. Kadar miostatin serum tertinggi pada wanita usia 76 – 92 tahun. Pria dan wanita usila

memiliki kadar miostatin serum yang lebih tinggi daripada pria dan wanita dewasa muda. Ditemukan bahwa masa otot berkorelasi terbalik dengan kadar miostatin serum. Temuan ini menandakan bahwa miostatin serum dapat menjadi biomarker sarkopenia dan nilainya semakin meningkat seiring dengan pertambahan usia.<sup>23</sup>

Mekanisme potensial yang terlibat dalam patogenesis sarkopenia sangat kompleks, baik intrinsik ataupun ekstrinsik berkontribusi dalam terjadinya penurunan miogenesis, atrofi otot, dan kelemahan. Mekanisme dasar terjadinya sarkopenia bersifat *multi-layered* menyebabkan belum ada biomarker tunggal yang secara akurat dan representatif dapat mendeteksi sarkopenia. Biomarker serum yang tersedia terutama terkait dengan sitokin proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) atau *Interleukin-6* (IL-6), namun tidak spesifik untuk otot.<sup>15,24</sup> Kwak *et al* (2018) melakukan studi mengenai prediksi sarkopenia menggunakan kombinasi berbagai biomarker serum. Didapatkan bahwa kombinasi lebih dari satu biomarker memperkuat akurasi diagnosis dibanding biomarker tunggal (95% CI = 2,80 – 21,69,  $p < 0,0001$ ).<sup>25</sup>

Interleukin-15 (IL-15) merupakan *growth factor* yang baru ditemukan dan secara konstitutif diekspresikan oleh otot rangka dan diregulasi oleh latihan fisik. Interleukin-15 diketahui memiliki efek anabolik pada otot rangka secara invitro dan invivo.<sup>26,27</sup> Interleukin-15 merupakan sitokin yang berasal dari otot rangka yang memiliki efek menguntungkan pada massa otot dan komposisi tubuh. Quinn *et al* (2010) melakukan penelitian pada mencit, menemukan bahwa kadar IL-15 menurun secara progresif seiring pertambahan usia.<sup>27</sup>

Yalcin *et al* (2017) dalam penelitiannya menemukan bahwa rendahnya kadar IL-15 plasma dihubungkan dengan terjadinya sarkopenia pada pasien usia

lanjut di rawat jalan. Interleukin-15 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kontrol. Kadar IL-15 berkorelasi secara independen dan terbalik dengan kejadian sarkopenia, usia dan Indeks Massa Tubuh (IMT). Berdasarkan temuan tersebut dapat dikatakan bahwa kadar IL-15 bisa dipertimbangkan sebagai biomarker untuk sarkopenia dan terapi untuk meningkatkan kadar IL-15 dipertimbangkan sebagai bagian dari tatalaksana sarkopenia.<sup>28</sup>

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian mengenai perbandingan kadar miostatin dan IL-15 serum pada pasien geriatri dengan berbagai derajat sarkopenia yaitu pada kelompok presarkopenia, sarkopenia, dan sarkopenia berat.

## **1.2. Rumusan Masalah**

1. Apakah terdapat perbedaan kadar miostatin serum pada pasien geriatri dengan presarkopenia, sarkopenia, dan sarkopenia berat?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-15 serum pada pasien geriatri dengan presarkopenia, sarkopenia, dan sarkopenia berat?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum:**

Mengetahui perbedaan kadar miostatin dan IL-15 serum pada pasien geriatri dengan presarkopenia, sarkopenia, dan sarkopenia berat.

### 1.3.2. Khusus:

1. Mengetahui rerata kadar miostatin dan IL-15 serum pada pasien geriatri.
2. Mengetahui rerata kadar miostatin dan IL-15 serum pada pasien geriatri presarkopenia.
3. Mengetahui rerata kadar miostatin dan IL-15 serum pada pasien geriatri sarkopenia.
4. Mengetahui rerata kadar miostatin dan IL-15 serum pada pasien geriatri sarkopenia berat.
5. Mengetahui perbedaan rerata kadar miostatin dan IL-15 serum pada pasien geriatri presarkopenia, sarkopenia, dan sarkopenia berat.

### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai peranan miostatin dan IL-15 serum sebagai marker sarkopenia.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data bagi para klinisi tentang miostatin dan IL-15 serum mengenai potensi perannya terhadap tatalaksana sarkopenia.